

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 754 173

(21) N° d'enregistrement national : 96 12174

(51) Int Cl⁶ : A 61 F 2/14, A 61 F 9/00

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 07.10.96.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : CORNEAL INDUSTRIE SOCIETE
ANONYME — FR.

(72) Inventeur(s) : COLIN JOSEPH, BOUGARAN REMI et
VILLAIN FRANCK.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.04.98 Bulletin 98/15

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

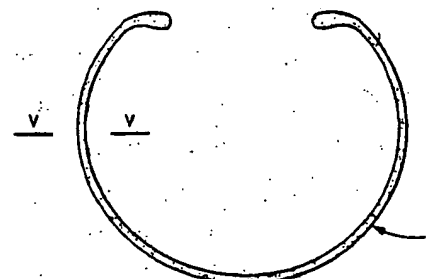
(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : CABINET BEAU DE LOMENIE.

(54) DISPOSITIF DE MISE EN TENSION DE LA CAPSULE CRISTALLINIENNE, SUSCEPTIBLE D'ETRE CHARGE EN
AU MOINS UN PRINCIPE ACTIF ET DE LIBERER LEDIT PRINCIPE ACTIF, ET SA PREPARATION.

(57) La présente invention a pour objet un dispositif de
mise en tension de la capsule cristallinienn (1), susce-
ptible d'être chargé en au moins un principe actif et de libérer
progressivement ledit principe actif. De façon caractéristi-
que, au moins un volume d'hydrogel non birésorbable,
susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s), constitue
toute ou partie de la masse monobloc non birésorbable
dudit dispositif (1), en présentant au moins une surface
d'échange avec l'extérieur. La présente invention a égale-
ment pour objet un procédé pour la préparation d'un tel dis-
positif (1).



FR 2 754 173 - A1

BEST AVAILABLE COPY



La présente invention a pour objet un dispositif de mise en tension de la capsule cristallinienne, susceptible d'être chargé en au moins un principe actif et de libérer progressivement ledit principe actif. Ledit dispositif est parfaitement bi-fonctionnel. Après son implantation, chargé, dans le sac capsulaire vidé du cristallin, il est capable d'une part, pendant de nombreuses années, d'éviter la rétraction dudit sac vidé et d'autre part, pendant une certaine durée, de libérer, de façon progressive, au moins un principe actif. Cette libération ne met pas en cause son intégrité. Elle ne met pas en jeu le caractère biorésorbable de la totalité voire d'une partie de sa structure.

La rétraction du sac capsulaire est une complication relativement fréquente associée à la chirurgie de la cataracte. Il a été proposé, pour pallier ce problème, d'introduire, avant la mise en place d'une lentille intraoculaire, un dispositif de tension dudit sac, généralement un anneau, en polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Plusieurs chirurgiens ont déjà démontré les effets bénéfiques de ce type de dispositif et plusieurs sociétés, dont les sociétés Mörcher et Cornéal en commercialisent des modèles. La fonction principale de ce dispositif est comme précisé ci-dessus de maintenir le volume de la capsule vidée du cristallin. Un dispositif de ce type peut par ailleurs être sollicité pour le positionnement et le maintien de la lentille intraoculaire (EP-A-0 507 292 et EP-A-0 478 929). On a suggéré également, notamment dans ladite demande EP-A-0 507 292, que la seule présence d'un tel dispositif à l'équateur de la capsule, empêcherait la prolifération des cellules cristalliniennes restantes. Ce problème de la prolifération des cellules restantes est un réel problème, comme cela est explicité ci-après.

En effet, en sus des complications "mécaniques" de la chirurgie de la cataracte rappelées ci-dessus, ladite chirurgie est perturbée par des complications biologiques telles, notamment, la cataracte secondaire et l'endophtalmie.

L'endophtalmie, complication dramatique pouvant aboutir à la perte de l'oeil, est provoquée par l'insertion de bactéries à l'intérieur de l'oeil, au cours de la chirurgie. L'endophtalmie est traitée par chimiothérapie, par injections intraoculaires d'antibiotiques. Les antibiotiques les plus couramment utilisés sont la gentamycine ou la vancomycine.

En référence à la cataracte secondaire, on peut préciser ce qui suit. Lorsqu'il vide le sac capsulaire, le chirurgien essaie d'enlever la totalité des cellules cristalliniennes, de parfaitement nettoyer la capsule. Il reste toujours, malheureusement, quelques unes de ces cellules qui peuvent proliférer et provoquer alors une opacification secondaire de la capsule postérieure ou cataracte

secondaire. Cette opacification est aujourd'hui traitée au laser, en pratiquant une ouverture dans ladite capsule postérieure. Une telle ouverture est responsable, dans un nombre relativement important de cas, de complications plus sévères, telles, par exemple, des décollements de rétine. Il n'est pas proposé, à ce jour, de traitements médicamenteux de cette opacification secondaire. Des pistes existent cependant. On sait que des antimitotiques, comme le 5-fluorouracil, permettent de limiter la prolifération des cellules. Toutefois, la rapide élimination de telles drogues imposeraient des injections répétées, contraignantes pour le chirurgien et le patient, susceptibles d'entraîner des problèmes de toxicité. D'autres voies sont envisageables comme, par exemple, l'utilisation de molécules induisant l'apoptose des cellules. Mais dans un tel contexte, on serait également confronté au problème de la rapide élimination de ces drogues qui imposerait, de la même façon, des injections répétées... On pourrait aussi envisager de formuler et d'utiliser ce type de médicaments efficaces sous la forme de collyres. Toutefois, l'utilisation de tels collyres se révélerait probablement dangereuse, vu la toxicité cornéenne et extraoculaire desdits médicaments.

A ce jour, on ne propose donc pas de solution satisfaisante pour prévenir les complications biologiques - endophtalmie et cataracte secondaire - de la chirurgie de la cataracte. Une telle solution satisfaisante semble devoir se baser sur l'intervention d'un système à libération contrôlée de principe(s) actif(s).

De tels systèmes à libération contrôlée ont notamment été décrits dans la demande EP-A- 0 544 948. Il s'agit d'implants dont la structure pleine libère un principe actif par biodégradabilité ou dont la structure creuse libère un principe actif par diffusion au travers d'une paroi. De tels implants ne sauraient présenter les propriétés mécaniques requises pour assurer la mise en tension de la capsule cristallinienne.

L'implant décrit dans la demande EP-A-0 478 929, plus particulièrement prévu pour le positionnement d'une lentille intraoculaire à l'intérieur du sac capsulaire, présente, lui, sur sa face externe, une gorge, dans laquelle peut être insérée une éponge chargée en principe actif. Une telle construction qui fait intervenir pour la libération d'un principe actif une pièce rapportée ne paraît guère satisfaisante.

Dans ce contexte, la Demanderesse a développé un dispositif efficace, palliant à la fois les complications mécaniques et biologiques de la chirurgie de la cataracte, c'est-à-dire, assurant à la fois la mise en tension quasi permanente de la capsule cristallinienne et la libération progressive d'au moins un principe actif.

Le cahier des charges d'un tel dispositif prévoyait qu'il présente des propriétés mécaniques adéquates (notamment de rigidité) pour exercer une force suffisante sur le sac vidé, afin d'éviter sa rétraction et qu'il puisse cependant s'hydrater pour être chargé en principe(s) actif(s); tout en présentant une structure simple, d'une seule pièce. La démarche pour apporter une solution satisfaisante à un tel cahier des charges n'a été nullement évidente. Ladite solution satisfaisante constitue l'objet de l'invention présentement revendiquée.

La Demanderesse a donc mis au point un dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne, susceptible d'être chargé en au moins un principe actif et de libérer progressivement ledit principe actif, d'un type nouveau. Ledit dispositif, de façon caractéristique, est monobloc, non biorésorbable (il est ainsi capable d'assurer la mise en tension du sac pendant de nombreuses années) et toute ou partie de sa masse est constituée d'au moins un volume d'hydrogel susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s); ledit volume d'hydrogel présentant au moins une surface d'échange avec l'extérieur (surface d'échange, au travers de laquelle, le(s) principe(s) actif(s) est(sont) susceptible(s) d'être libéré(s)).

Dans le concept du dispositif de l'invention, la libération de principe(s) actif(s) n'implique pas le caractère biorésorbable du matériau chargé intervenant. L'intégrité du dispositif est préservée. La libération du principe actif n'affecte pas les propriétés mécaniques dudit dispositif.

Le dispositif de l'invention est donc original en ce que dans sa structure monobloc, non résorbable, suffisamment rigide pour assurer la tension requise sur le sac vidé, il inclut un hydrogel (une structure hydrophile) susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s).

Le lecteur aura déjà compris que le dispositif de l'invention existe sous deux formes :

- non chargé : l'(les) hydrogel(s) constituant sa structure ou entrant dans sa structure n'ayant pas été chargé(s) en au moins un principe actif. Ledit dispositif non chargé peut être implanté en l'état ou conservé, en l'état, en prévision d'un futur chargement et d'une implantation, chargé;

- chargé : l'(les) hydrogel(s) constituant sa structure ou entrant dans sa structure incluant au moins un principe actif (en vue de la libération ultérieure de celui-ci, après l'implantation dudit dispositif dans la cavité cristalliniennne).

Ses deux formes font partie intégrante de la présente invention.

Le dispositif de l'invention - chargé ou non chargé - existe selon deux principales variantes, non exhaustives.

Selon la première, toute la masse dudit dispositif est en hydrogel non biorésorbable. Avantageusement, un unique hydrogel, non biorésorbable, susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s) et conférant au dispositif les propriétés mécaniques requises, constitue toute la masse dudit dispositif. Un tel dispositif est directement taillé dans un bloc d'un tel hydrogel. Il n'est toutefois pas exclu du cadre de la présente invention que la masse monobloc du dispositif consiste en au moins deux hydrogels, de nature différente, liés chimiquement. On peut souhaiter ainsi apporter et délivrer dans la capsule cristallinière au moins deux principes actifs qui ne sont pas très compatibles. Un tel dispositif peut également être taillé dans un bloc constitué de différents hydrogels.

Selon la seconde variante, toute la masse du dispositif de l'invention qui n'est pas en hydrogel n'est pas susceptible d'être chargée en principe(s) actif(s). Une partie de ladite masse est en un matériau hydrophobe non biorésorbable. Un tel matériau ne peut pas être chargé en principe(s) actif(s). Sa présence peut être opportune pour renforcer la structure du dispositif de l'invention, pour renforcer ses propriétés mécaniques. L'agencement de la partie (voire des parties) en hydrogel, susceptible d'être chargée(s) en principe(s) actif(s) et de la partie (voire des parties) en matériau(x) hydrophobe(s) est évidemment tel que le(s) dit(s) principe(s) actif(s) puisse(nt) être libéré(s). Le(les) volume(s) d'hydrogel susceptible(s) d'être chargé(s) présente(nt) au moins une surface d'échange avec l'extérieur. Par le biais d'une pluralité de volumes en hydrogel associée à au moins une partie en matériau hydrophobe, on peut également introduire des principes actifs non compatibles.

Les dispositifs de l'invention, conformes à cette seconde variante - dont une partie de leur masse est en un matériau hydrophobe - présentent également une structure monobloc. Les matériaux hydrophobe(s) et hydrophile(s) (hydrogel(s)) entrant dans leur structure sont liés chimiquement, non mécaniquement. (En tout état de cause, quelle que soit la variante de réalisation des dispositifs de l'invention, leur structure n'inclut pas de pièce rapportée).

Dans le cadre de cette seconde variante, on peut développer plusieurs modes de réalisation du dispositif de l'invention. Il est généralement obtenu par taille dans un bloc de matériau composite adéquat.

On précise ci-après la nature chimique du(des) matériau(x), susceptible(s) d'entrer dans la composition de la masse des dispositifs de l'invention.

A titre d'hydrogel convenable, on préconise l'intervention d'un copolymère hydrophile réticulé avantageusement acrylique. Ledit copolymère est obtenu à partir d'au moins un monomère hydrophobe avantageusement acrylique et d'au moins un monomère hydrophile avantageusement acrylique. Le monomère hydrophile confère audit copolymère ses propriétés hydrophiles tandis que le monomère hydrophobe lui confère une certaine résistance mécanique.

De tels copolymères doivent être réticulés pour que le dispositif présente les propriétés mécaniques requises.

On préconise plus particulièrement de faire intervenir comme hydrogel un copolymère réticulé obtenu à partir d'un mélange d'au moins un monomère hydrophobe choisi parmi les méthacrylates ou acrylates d'alkyle, avantageusement les méthacrylates d'alkyle en C_1-C_{12} et d'au moins un monomère hydrophile choisi parmi les méthacrylates ou acrylates d'hydroxyalkyle, avantageusement le méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA), le méthacrylate d'hydroxypropyle (HPMA), le méthacrylate d'hydroxybutyle (HBMA), le méthacrylate d'hydroxyhexyle (HHMA). A titre de méthacrylate d'alkyle en C_1-C_{12} (monomère hydrophobe), on préconise de faire avantageusement intervenir le méthacrylate de méthyle (MMA), le méthacrylate d'éthyle (EMA), le méthacrylate de (n)-propyle (PMA, n-PMA), le méthacrylate de (n)-butyle (BMA, n-BMA), le méthacrylate de (n)-hexyle (HMA, n-HMA), le méthacrylate de (n)-dodécyle (DMA, n-DMA).

D'autres monomères hydrophiles (non acryliques) peuvent également intervenir pour élaborer des hydrogels convenant aux fins de l'invention. De façon nullement limitative, on peut citer la N-vinyl pyrrolidone et l'acrylamide.

La réticulation est obtenue par l'intervention classique d'un réticulant lors de la mise en oeuvre de la réaction de copolymérisation. A titre de réticulants convenables, on peut citer, de façon nullement limitative, le diméthacrylate d'éthylène glycol, le diméthacrylate de dibutanediol et le diméthacrylate d'hexanediol. La réticulation est généralement menée en absence d'oxygène. Il est alors plus facile de la contrôler et l'on obtient ainsi des produits plus purs.

Les copolymères réticulés obtenus à partir de mélanges de monomères : méthacrylate d'alkyle en C_1-C_{12} / méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) méthacrylate d'alkyle en C_1-C_{12} / méthacrylate d'hydroxypropyle (HPMA) sont particulièrement préférés.

Le monomère hydrophobe retenu peut consister en le méthacrylate de méthyle (MMA) dont le polymère est à ce jour le seul matériau utilisé pour la

fabrication de dispositifs de mise en tension de la capsule cristalliniennne. De façon surprenante, selon l'invention, "ledit polymère a pu être modifié" pour gagner en hydrophilie - et être ainsi capable de se charger et de libérer progressivement dans l'oeil des principes actifs - sans perdre trop en propriétés mécaniques.

5 L'homme du métier, à partir des précisions ci-dessus, est capable d'élaborer un hydrogel, dans lequel peut être taillé un dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne convenable. De façon classique, les hydrogels les moins hydrophiles libèrent, une fois chargés, leur charge en principe(s) actif(s) sur une plus longue période. Lesdits hydrogels les moins hydrophiles sont toutefois
10 ceux que l'on ne peut guère charger en principe(s) actif(s). L'homme du métier saura adapter les caractéristiques de l'hydrogel à la nature du(des) principe(s) actif(s) intervenant(s) pour optimiser la libération de celui-ci(ceux-ci).

On note incidemment que pour renforcer les propriétés mécaniques d'un tel dispositif rendu hydrophile, on peut jouer sur son épaisseur. Ainsi, l'épaisseur
15 des dispositifs de l'invention peut-elle être supérieure à celle des dispositifs du même type de l'art antérieur. Ladite épaisseur reste bien évidemment compatible avec leur introduction dans le sac vidé. Il convient en fait d'une part de pouvoir implanter lesdits dispositifs et d'autre part que ceux-ci, une fois implantés, exercent sur les parois de la cavité cristalliniennne une force de tension suffisante ...
20 mais non excessive.

Les hydrogels dont la nature a été précisée ci-dessus conviennent pour représenter 100 % de la masse des dispositifs de l'invention. Ils conviennent évidemment pour ne représenter qu'une partie de ladite masse. Dans le cadre de la seconde variante des dispositifs de l'invention, on préconise de faire
25 avantageusement intervenir à titre de matériau hydrophobe non biorésorbable du polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Ledit matériau hydrophobe intervenant doit évidemment être compatible avec l'hydrogel intervenant (pouvoir se lier chimiquement avec ledit hydrogel).

Le chargement en principe(s) actif(s) de l'hydrogel (des hydrogels)
30 intervenant(s) dans la masse des dispositifs de l'invention ne soulève aucune difficulté particulière. Ceci est expliqué ci-après dans la présentation d'un procédé d'élaboration de dispositifs de l'invention chargés.

Comme précisé ci-dessus, le(s) volume(s) d'hydrogel chargé(s), une fois le dispositif de l'invention mis en place dans la cavité cristalliniennne, va(vont)
35 libérer sa (leur) charge(s) de principe(s) actif(s) au travers de la(des) surface(s) d'échange qu'il(s) présente(nt) avec l'extérieur. Il peut être souhaitable d'intervenir

pour modifier (ralentir) la cinétique de cet échange, de cette libération de(s) principe(s) actif(s) (libération qui, en tout état de cause, est appelée à se faire progressivement, par diffusion). A cette fin, on prévoit avantageusement l'intervention d'un revêtement de surface sur au moins une partie de ladite surface d'échange (surface d'échange totale, entre le(s) volume(s) d'hydrogel et l'extérieur, qui peut être la somme de plusieurs surfaces discontinues). Cette technique du revêtement de surface, pour optimiser une libération contrôlée progressive de principe actif est per se une technique connue. Dans le cadre de la présente invention, on a plus particulièrement développé deux voies pour générer un revêtement. Une première voie a consisté à absorber à la surface d'un dispositif de l'invention un mélange réactionnel d'acryliques, puis à faire polymériser ce mélange. Par interpénétration des réseaux de polymères, on crée ainsi en surface du(des) volume(s) d'hydrogel une membrane plus hydrophobe capable de ralentir la libération du(des) principe(s) actif(s). La deuxième voie a consisté à déposer à ladite surface d'un dispositif de l'invention un polymère ou un copolymère biorésorbable. De tels (co)polymères sont parfaitement connus de l'homme de métier. On préconise notamment à ce niveau l'intervention d'un (co)polymère type poly- α -hydroxyacide(s) et plus particulièrement celle d'un copolymère d'acides lactique et glycolique (par exemple 50/50). De tels poly- α -hydroxyacides sont notamment utilisés dans le domaine biomédical, pour, par exemple, la fabrication de plaques d'ostéosynthèse ou de fils de suture biorésorbables. Il est judicieux de choisir comme précurseur d'un tel revêtement biorésorbable des produits solubles dans des solvants, notamment organiques tels le tétrahydrofurane et le dioxane, dans lesquels les principes actifs intervenants sont insolubles. Pour générer le revêtement souhaité, les dispositifs de l'invention, chargés en principe(s) actif(s) sont alors simplement immergés dans une solution de polymère relativement concentrée, puis retirés. Après évaporation du solvant, il reste une couche de polymère à la surface desdits dispositifs, notamment à la surface d'échange du(des) volume(s) d'hydrogel.

Ainsi, quelle que soit leur variante de réalisation, les dispositifs de l'invention chargés peuvent comporter sur au moins une partie (généralement la totalité) de leur surface d'échange : volume(s) d'hydrogel(s) chargé(s) / extérieur, un revêtement de surface, destiné à ralentir la libération du(des) principe(s) actif(s) présent(s) dans le(les)dit(s) volume(s) d'hydrogel. On a par ailleurs remarqué qu'un tel revêtement intervient généralement aussi sur la régularité de ladite libération. Un tel revêtement consiste avantageusement en une couche ou membrane d'un

polymère plus hydrophobe que l'hydrogel qu'il recouvre (voir la première voie présentée ci-dessus) ou en un polymère biorésorbable (voir la seconde voie présentée ci-dessus, préférée).

Les dispositifs de mise en tension de la capsule cristallinienne selon l'invention sont originaux en ce qu'un hydrogel non biorésorbable, susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s), entre dans leur structure monobloc non biodégradable, voire constitue ladite structure. Ils ne présentent a priori guère d'originalité au niveau de leur géométrie. On rappelle toutefois ici qu'ils peuvent présenter une section supérieure à celle des dispositifs connus de l'art antérieur. Ils peuvent également ne pas présenter un profil uniforme sur toute leur longueur. Pour gagner en souplesse, ils peuvent présenter un profil affiné en au moins une zone. En tout état de cause, ils présentent des formes globales tout-à-fait similaires à celles desdits dispositifs connus et lesdites formes sont convenablement dimensionnées, par rapport aux dimensions de l'oeil de sorte que l'effet de mise en tension souhaité soit assuré. Ils peuvent notamment se présenter sous la forme d'anneaux ouverts, de section sensiblement circulaire ou polygonale à angles cassés; ils peuvent également se présenter sous la forme d'un morceau d'hélice (dont le pas est conséquent), dont la section peut également être sensiblement circulaire ou polygonale à angles cassés. Ils peuvent également avoir la forme d'une roue crantée, de section quelconque...

L'homme du métier aura compris, à la lecture de ce qui précède, que l'on dispose de deux principaux paramètres - le(s) matériau(x) intervenant(s) (nature, taux de réticulation...) dans la structure du dispositif et la forme dudit dispositif - pour "régler" la tension que l'on souhaite voir exercer par ledit dispositif après son implantation.

Selon un mode de réalisation de l'invention - mode de réalisation qui s'inscrit dans le cadre de la première variante, selon laquelle toute la masse du dispositif est en hydrogel - le dispositif de mise en tension de la capsule cristallinienne consiste en un anneau ouvert de section sensiblement circulaire ou polygonale à angles cassés, en hydrogel méthacrylate d'hydroxyéthyle/méthacrylate de méthyle (HEMA/MMA) ou méthacrylate d'hydroxypropyle/ méthacrylate de méthyle (HPMA/MMA), chargé en au moins un principe actif et revêtu sur toute sa surface externe d'une couche biorésorbable d'un copolymère d' α -hydroxyacides.

Le dispositif de l'invention, quelle que soit sa variante de réalisation, est donc intéressant en ce qu'il est capable d'assurer efficacement la mise en tension de

la capsule cristalline, pendant de nombreuses années (jusqu'à 20 ans et plus) tout en ayant, suite à son implantation, délivré progressivement dans ladite capsule au moins un principe actif. Ledit principe actif est introduit et libéré progressivement, de façon originale, via le(s) volume(s) d'hydrogel chargé(s) constituant toute ou partie de la masse dudit dispositif. Une telle libération progressive se substitue avantageusement à des injections répétées.

Au vu des complications biologiques associées à la chirurgie de la cataracte, rappelées ci-dessus, on préconise de faire intervenir les dispositifs de l'invention pour libérer progressivement au moins un antibiotique et/ou au moins un antimitotique et/ou au moins un inducteur de différenciation cellulaire terminale. Ainsi, l'hydrogel (les hydrogels) intervenant(s) à titre de constituant de sa masse renferme(nt)-t-il(s) de façon séparée ou en combinaison, au moins un antibiotique et/ou au moins un antimitotique et/ou au moins un inducteur de différenciation cellulaire.

Les dispositifs de l'invention, dont au moins un hydrogel susceptible d'être chargé constitue toute ou partie de la masse, peuvent évidemment renfermer ledit hydrogel chargé, dans un état plus ou moins hydraté, avant leur implantation. On préconise vivement d'implanter lesdits dispositifs chargés, à l'état sec. L'avantage d'implanter un tel dispositif sec est bien évidemment que la cinétique de libération du(des) principe(s) actif(s) est en outre limitée par la vitesse d'hydratation du matériau les renfermant.

On note incidemment ici que dans le cadre de la seconde variante de l'invention, selon laquelle une partie de la masse du dispositif n'est pas en hydrogel mais en un matériau hydrophobe, le passage du(des) volume(s) d'hydrogel, de l'état sec à l'état hydraté, ne génère guère de contraintes mécaniques dans la mesure où le(s)dit(s) volume(s) d'hydrogel n'est(ne sont) guère volumineux et présente(nt) toujours une surface d'échange avec l'extérieur.

Un autre objet de la présente invention consiste en un procédé de préparation des dispositifs de l'invention, tels que décrits ci-dessus. Ledit procédé comprend :

- la taille d'une forme appropriée dans une masse d'hydrogel non biorésorbable ou dans un matériau composite non biorésorbable adéquat comportant au moins un volume d'hydrogel non biorésorbable (matériau composite : hydrogel / matériau hydrophobe);
- le nettoyage et éventuellement le séchage de ladite forme pour l'obtention d'un dispositif non chargé;

- l'immersion dans une solution chargée en principe(s) actif(s) pendant une durée suffisante dudit dispositif non chargé sec;

- son extraction de ladite solution et avantageusement son séchage;

- éventuellement, le dépôt d'un revêtement, destiné à ralentir la libération du(des)dit(s) principe(s) actif(s) chargé(s), à sa surface, pour l'obtention d'un dispositif chargé.

En amont dudit procédé, il convient bien évidemment de préparer le bloc de matériau adéquat: bloc d'hydrogel(s) ou bloc composite hydrogel(s)/matériau(x) hydrophobe(s), au sein duquel les matériaux différents sont liés chimiquement et disposés de sorte à générer, à l'issue de la taille, une forme appropriée (dont le(s) volume(s) d'hydrogel présente(nt) au moins une surface d'échange avec l'extérieur).

La taille du dispositif de l'invention dans un tel bloc ne soulève aucune difficulté particulière. Ladite taille est généralement suivie d'un polissage, destiné à éliminer toute rugosité, tout angle vif de la forme taillée.

Ladite forme taillée et généralement polie est alors nettoyée. Par le biais d'un tel nettoyage, on vise à la purifier, à en extraire tout résidu de polymérisation, dont la libération dans l'oeil (notamment lors de l'hydratation de l'hydrogel, qui est avantageusement introduit sec) serait dommageable. A l'issue d'un tel nettoyage, on obtient une forme qu'il est possible d'implanter, avantageusement hydratée, non chargée, pour la mise en tension de la capsule cristallinière. Si l'on souhaite charger ladite forme, il est avantageux de la sécher préalablement, généralement par chauffage sous vide. A l'issue d'un tel séchage, on obtient le dispositif de l'invention non chargé qui peut être conservé en l'état pour une implantation ultérieure après chargement ou qu'il est possible de charger immédiatement.

Pour un tel chargement en principe(s) actif(s), ladite forme sèche est immergée dans une solution renfermant le(s)dit(s) principe(s) actif(s). L'homme du métier maîtrise parfaitement une telle étape de chargement d'un hydrogel.

Le dispositif chargé est extrait de la solution de chargement et peut être utilisé, implanté, tel quel.

On a vu qu'il est avantageusement implanté, à l'état sec et le procédé de l'invention comporte donc à ce niveau, avantageusement une étape de séchage du dispositif chargé.

Eventuellement, ledit procédé de l'invention comporte une étape supplémentaire destinée à générer un revêtement à la surface du dispositif chargé obtenu. Des techniques de dépôt d'un tel revêtement ont été discutées en amont

dans le présent texte. Elles sont en elles-mêmes parfaitement connues de l'homme du métier.

L'invention est illustrée, schématiquement, sur les figures annexées.

La figure 1 est une vue en plan d'un dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne, selon l'invention.

La figure 2 est une section, prise suivant V-V de ladite figure 1.

Les figures 3 à 6 sont des sections, prises suivant V-V de vues en plan, analogues à la figure 1, d'autres dispositifs de mise en tension de la capsule cristalliniennne, selon l'invention.

Les dispositifs représentés sur lesdites figures 1 à 6, et notamment le dispositif (1) des figures 1 et 2, sont des anneaux ouverts de section polygonale à angles cassés.

Le dispositif (1) selon les figures 1 et 2 présente une structure monobloc en un hydrogel H, non biorésorbable, chargé en un principe actif (2). On a représenté schématiquement ledit principe actif (2) qui, en fait, est dispersé dans ledit hydrogel H.

Toute la surface externe dudit dispositif (1) constitue la surface d'échange par laquelle le principe actif (2) est susceptible d'être libéré.

Les dispositifs de l'invention selon les figures 3 à 6 ont, de façon caractéristique, une partie de leur masse, présentant au moins une surface d'échange avec l'extérieur, en un hydrogel H, non biorésorbable, chargé en principe actif (2) et la partie complémentaire en un matériau hydrophobe non biorésorbable M.

Lesdits hydrogels H et matériaux hydrophobes M non biorésorbables des différents dispositifs représentés peuvent être identiques ou différents. Au sein d'un même dispositif, par exemple ceux selon les figures 4 à 6, on peut notamment faire intervenir deux matériaux hydrophobes non biorésorbables M différents.

Sur la figure 5, on a représenté en (3) un revêtement de surface, couvrant la surface d'échange entre l'hydrogel H chargé et l'extérieur.

Il est clair que les variantes de réalisation de l'invention montrées sur les figures annexées, ne sont nullement exhaustives.

On illustre enfin l'invention présentement revendiquée par l'exemple ci-après.

On a élaboré et testé un dispositif de l'invention comme précisé ci-après.

a) Synthèse de l'hydrogel

30 g de méthacrylate d'hydroxypropyle (HPMA : monomère hydrophile),
10 g de méthacrylate de méthyle (MMA : monomère hydrophobe), 0,32 g de
diméthacrylate d'éthylène glycol (agent de réticulation) et 0,08 g de peroxyde de
5 benzoyle (initiateur de la réaction de copolymérisation) sont ajoutés dans un
bécher. Après homogénéisation, la solution est désoxygénée par bullage d'argon.
Elle est ensuite versée dans une cavité, délimitée principalement par deux plaques
de polypropylène espacées d'environ 4 mm. L'ensemble est mis au bain-marie 48
heures à 40°C. A l'issue de ces 48 heures, on élève la température du bain à 60°C et
10 on maintient à nouveau pendant 48 heures, l'ensemble dans ledit bain à 60°C. A
l'issue de ces nouvelles 48 heures, l'ensemble est retiré du bain-marie et placé dans
une étuve à 100°C pour 24 heures. On maîtrise ainsi parfaitement la réaction de
copolymérisation.

Le matériau obtenu est extrait dans un mélange méthanol/eau : 50/50 en
15 volume. On élimine ainsi les résidus de la polymérisation. La masse d'extractibles
s'est révélée être de 3,7 %. La teneur en eau de l'hydrogel hydraté préparé est de
15,5 % en masse.

b) Taille du dispositif de l'invention. Son chargement en principe actif.

20 Un anneau de 12 mm de diamètre externe et de 0,7 x 0,7 mm de section
est taillé dans le matériau obtenu à l'issue de la synthèse décrite ci-dessus. Ledit
anneau de section constante est éventuellement repris, pour être aminci en certains
endroits; ceci dans le but d'ajuster ses propriétés mécaniques. La masse de
l'implant intraoculaire (déshydraté) ainsi obtenu est de 16,5 mg.

25 Ledit implant déshydraté est placé dans une solution aqueuse renfermant
40 mg/ml de 5-fluorouracil (5-FU). Lorsque l'hydratation est achevée, l'implant
est retiré de ladite solution et mis dans une étuve, sous vide, pour son séchage. La
quantité de 5-FU retenue dans l'implant (chargé) est de 250 µg.

30 c) Revêtement

L'implant chargé sec est plongé dans du tétrahydrofurane contenant
10 % en masse d'un copolymère d'acides lactique et glycolique (50/50). L'implant
est ensuite retiré de ladite solution puis séché. Le solvant évaporé laisse un dépôt
de copolymère à la surface dudit implant.

d) Libération du principe actif

L'implant sec est placé dans un flacon contenant 5 ml de sérum physiologique, ce volume correspondant au volume moyen d'un oeil. La solution est régulièrement remplacée et le 5-FU est dosée dans la solution ainsi récupérée.

5 La durée nécessaire à la libération totale du 5-FU chargé est de 9 jours. Seulement 20 % dudit 5-FU chargé est libéré dans les deux premières heures.

Avec un anneau tout-à-fait similaire, taillé dans le même matériau, chargé dans des conditions identiques mais non plongé dans la solution de copolymère acide lactique/acide glycolique - non revêtu - la durée nécessaire à la libération totale du 5-FU est de 7 jours, avec 70 % dudit 5-FU libéré dans les deux premières heures.

10

Revendications

1. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne, susceptible d'être chargé en au moins un principe actif et de libérer progressivement ledit principe actif, caractérisé en ce qu'au moins un volume d'hydrogel non biorésorbable, susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s), constitue toute ou partie de la masse monobloc non biorésorbable dudit dispositif, en présentant au moins une surface d'échange avec l'extérieur.

2. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon la revendication 1, caractérisé en ce que toute la masse dudit dispositif est en hydrogel non biorésorbable, avantageusement en ce qu'un unique hydrogel non biorésorbable, susceptible d'être chargé en principe(s) actif(s) constitue toute ladite masse.

3. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'une partie de la masse dudit dispositif est en un matériau hydrophobe non biorésorbable.

4. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ledit hydrogel est un copolymère acrylique hydrophile réticulé.

5. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit hydrogel est un copolymère réticulé obtenu à partir d'un mélange d'au moins un monomère hydrophobe choisi parmi les méthacrylates ou acrylates d'alkyle, avantageusement les méthacrylates d'alkyle en C_1 - C_{12} et d'au moins un monomère hydrophile choisi parmi les méthacrylates ou acrylates d'hydroxyalkyle, avantageusement le méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA), le méthacrylate d'hydroxypropyle (HPMA), le méthacrylate d'hydroxybutyle (HBMA), le méthacrylate d'hydroxyhexyle (HHMA).

6. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que ledit hydrogel est un copolymère réticulé obtenu à partir d'un mélange d'un méthacrylate d'alkyle en C_1 - C_{12} et de méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) ou d'hydroxypropyle (HPMA).

7. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la surface d'échange, entre le(s) volume(s) d'hydrogel chargé(s) en principe(s) actif(s) et

l'extérieur est au moins en partie recouverte d'un revêtement de surface, destiné à ralentir la libération du(des)dit(s) principe(s) actif(s).

8. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit revêtement de surface consiste en une couche ou membrane d'un polymère plus hydrophobe que ledit hydrogel ou d'un (co)polymère biorésorbable.

9. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce que ledit revêtement de surface consiste en une couche ou membrane d'un (co)polymère d' α -hydroxyacide(s).

10. 10. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que ledit hydrogel est chargé en au moins un antibiotique et/ou un antimitotique et/ou un inducteur de différenciation cellulaire terminale.

11. Dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, à l'état sec.

12. Procédé pour la préparation d'un dispositif de mise en tension de la capsule cristalliniennne selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend:

- la taille d'une forme appropriée dans une masse d'hydrogel non biorésorbable ou dans un matériau composite non biorésorbable adéquat comportant au moins un volume d'hydrogel non biorésorbable;
- le nettoyage et éventuellement le séchage de ladite forme, pour l'obtention dudit dispositif non chargé;
- l'immersion dans une solution chargée en principe(s) actif(s) pendant une durée suffisante de ladite forme séchée;
- son extraction de ladite solution et avantageusement son séchage;
- éventuellement, le dépôt d'un revêtement, destiné à ralentir la libération du(des)dit(s) principe(s) actif(s) chargé(s), à sa surface, pour l'obtention dudit dispositif chargé.

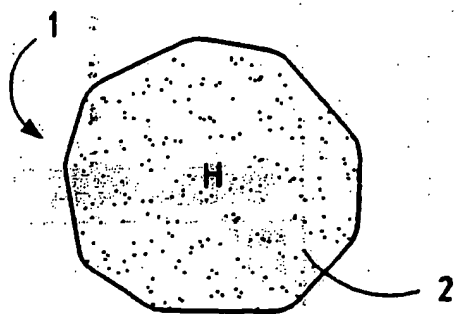
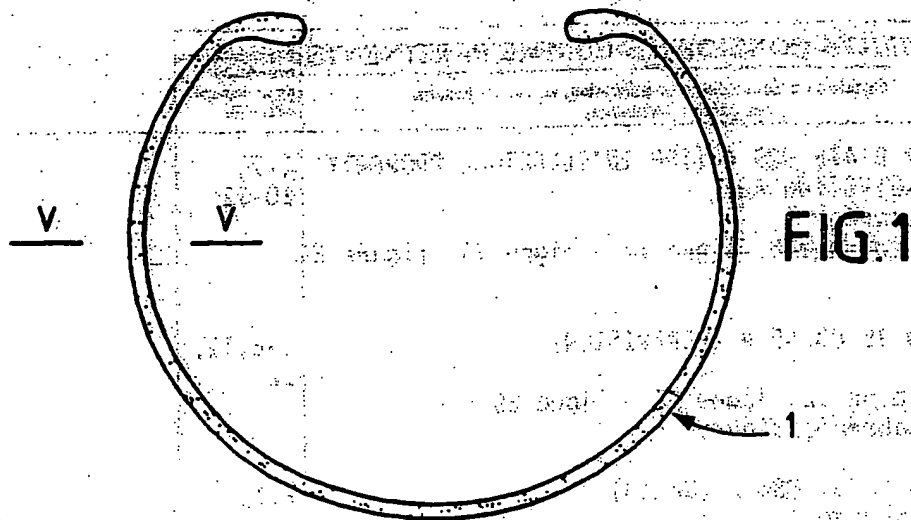


FIG. 2

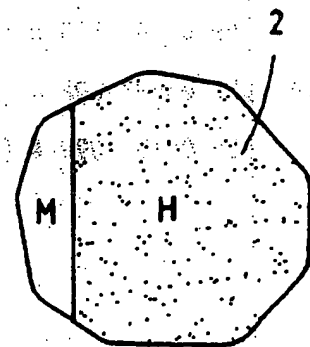


FIG. 3

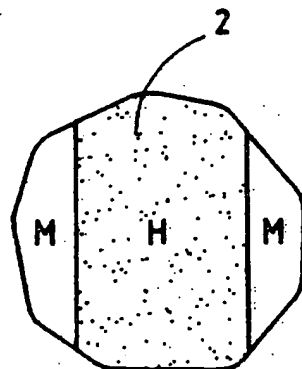


FIG. 4

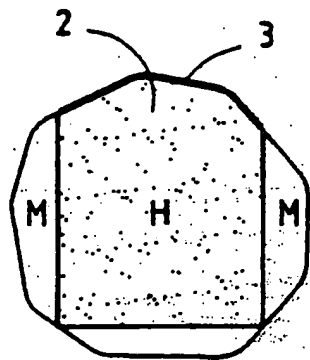


FIG. 5

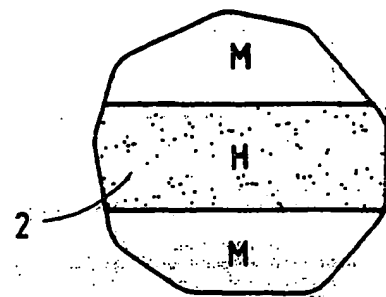


FIG. 6

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2754173

N° d'enregistrement
national

FA 533693

FR 9612174

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y,D	EP 0 478 929 A (IPP INTELLECTUAL PROPERTY PROTECTION AG) * abrégé * * colonne 8, ligne 17 - ligne 43; figure 5 *	1-7, 10-12
Y	WO 95 03755 A (KERAVISION) * page 12, ligne 12 - ligne 25 * * abrégé; figures *	1-6,11, 12
Y	US 4 731 080 A (GALIN) * abrégé *	7,10
A	EP 0 443 809 A (IOPTEx)	
D,A	EP 0 507 292 A (MENICON)	
A	EP 0 732 090 A (LANGERMAN)	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 6)
		A61F A61L
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
20 Juin 1997		Steenbakker, J
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPD FORM 1501 03.92 (P04C13)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)